Über die Einwirkung von Lecithin auf die durch Sympathicusreizung hervorgerufene Pupillenerweiterung.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin.

Vorgelegt von

HANNA MACHOL

aus Berlin.

Promotion: 15. September 1933.

552

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. GOCHT.

Referent: Prof. Dr. SCHILF.

Korreferent: Prof. Dr. TRENDELENBURG.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter.

Ueber die Einwirkung von Lecithin auf die durch Sympathicusreizung hervorgerufene Pupillenerweiterung.

Von Hanna Machol.

Erregt man einen Nerven mit ein und demselben überschwelligen elektrischen Reiz, so antwortete das Erfolgsorgan mit ein und demselben Reizerfolg.

Aendern wir jedoch eine der Versuchsbedingungen, z. B. die Temperatur oder die Narkose, so haben wir mengenmäßig einen anderen Reizerfolg zu erwarten. Der Reizerfolg ist also nicht nur von der Reizgröße abhängig, sondern wird auch von einer anderen Reihe von Faktoren bedingt, die mit dem Milieu zusammenhängen. Hierunter ist auch der Zustand der Zellen im Erfolgsorgan zu verstehen, der z. B. auch vom Blut beeinflußt wird. So kann ein sympathisch innervierter Zellkomplex, bzw. ein Organ, nach Reizung des zugehörigen Nerven je nach den Milieubedingungen einmal mit einer Hemmung, und das andere Mal mit einer Erregung antworten.

Ein bekannter Versuch stammt von Dale[1]). Behandelt man eine Katze mit Ergotoxin vor, so bewirkt eine Splanchnicusreizung jetzt keine Blutdrucksteigerung, sondern eine Blutdrucksenkung. Dale nimmt an, daß durch die Ergotoxinwirkung die gefäßverengernden Nerven gelähmt werden, so daß nur noch die gefäßerweiternden Nerven erregt werden.

[1]) Dale, J. o. Physiol. 41, 318/1910.

Diese Annahme kann kaum richtig sein, denn Adrenalin wirkt nach Ergotoxinvorbehandlung nicht blutdrucksteigernd, sondern blutdrucksenkend. Man hat anzunehmen, daß Ergotoxin den Zellzustand so ändert, daß jeder Reiz die Gefäße erweitert und nicht verengert.

Eine mehr physiologische Umkehrwirkung ist folgende:

Der nicht gravide Katzenuterus reagiert mit einer Hemmung, wenn der zugehörige Sympathicus gereizt wird; ist das Tier aber schwanger, so kommt es, je weiter die Gravidität fortschreitet, bei eben derselben sympathischen Erregung zu einer Kontraktion der Uterusmuskulatur[1]). Übrigens wird die selbe Umkehrwirkung erreicht, wenn, statt der Sympathicusreizung, Adrenalin benutzt wird. Diese Tatsache war schon für Elliot[2]) mit ein Grund anzunehmen, daß bei der Sympathicusreizung ein Adrenalin ähnlicher Stoff frei wird, der für den sympathischen Reizerfolg veranwortlich ist. Neuerdings gibt es hierfür weitere Beweise:

Unter geeigneten Bedingungen kann der Acceleranstoff des Herzens, der nach Sympathicusreizung im Herzen entsteht, in den Kreislauf gelangen und Allgemeinwirkungen hervorrufen, die einer Adrenalinwirkung ähneln. Rosenblueth und Schloßberg[3]) zeigten, daß die Sympathinwirkung auf die Gefäße ebenso wie die des Adrenalins durch Cocain sensibilisiert wird, und Rosenblueth und Cannon[4]) fanden weiter, daß die durch Denervation und Cocaininjektion überempfindlich gemachte Nickhaut der Katze ein ausgezeichnetes Testobjekt für den Nachweis von Sympathin bei sympathischer Reizung darstellt, und sich auch für quantitative Untersuchungen über die bei sympathischer Reizung frei werdende Menge eignet.

---

[1]) Cushny, J. o. Physiol. 41, 238, 1910.

[2]) T. R. Elliot, J. o. Physiol. 31. 1904. Proceed S. 20. J. o. Physiol. 32. 1905. 401.

[3]) Rosenblueth, Arturo, and eodorro Schloßberg, Amer. J. Physiol 97, 365—374 (1931).

[4]) Rosenblueth A. and W. B. Cannon, Amer. J. Physiol. 99, 398—407 (1932).

So hat Cannon[1]) die Beobachtung gemacht, daß bei Reizung der sympathischen Fasern ein herzbeschleunigender Stoff ins Blut übergeht, der die Nickhaut zur Zusammenziehung bringt.

Von Schilf und seinen Mitarbeitern[2]) sind weitere Umkehrwirkungen beschrieben worden, die dafür sprechen, daß es von dem Zustand der von der Nervenerregung betroffenen Zelle abhängt, nach welcher Richtung hin der Reizerfolg eintritt, ob nämlich Hemmung oder Erregung Folge des Nervenreizes sein wird. Es liegt kein Grund zu der Annahme vor, daß in dem einen Fall sympathische Erregungsnerven gereizt worden seien, wie Burn[3]) noch ganz kürzlich vermutet. Eine Reihe von pharmakologischen Tatsachen über die gegenseitige Beeinflussung von Giften, die in ihrer Wirkung große Aehnlichkeit mit der von sympathischer oder parasympathischer Reizung haben, sprechen dafür, daß es auf den augenblicklichen Zustand der Zelle ankommt, ob die Zelle auf den Reiz mit Hemmung oder Erregung reagiert. Hierbei ist es zunächst gleichgültig, ob angenommen wird, daß die pharmakologischen Stoffe einzeln auf die Zelle wirken, oder vorher miteinander reagieren, um dann erst mit der Zelle in Verbindung zu treten. Die Beobachtungen, bei denen durch ein und die selbe Erregung ein veränderter Reizerfolg eintritt, worunter auch die Zustandsänderungen des Organs durch Gifte, Hormone, Temperatur, Narkose einzubeziehen sind, sind zu zahlreich, als daß sie hier im einzelnen aufzuführen wären.

Wenn in der vorliegenden Arbeit diesen Beobachtungen über Umkehr von Wirkungen eine weitere hinzugefügt werden soll, so geschieht dies von einem allgemeinen nervenphysiologischen Standpunkt aus. Wir gingen davon aus, daß Lecithin ein Körper ist, der chemisch zur Nervensubstanz in inniger Beziehung steht, ohne daß bekannt wäre, welche Funktion es innerhalb des Nervensystems hat.

---

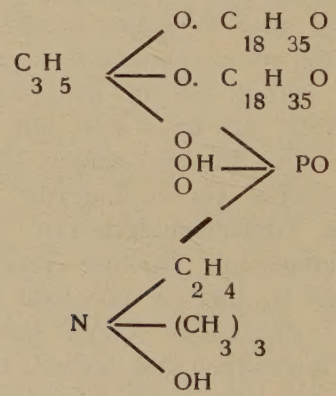
[1]) Cannon, W. B., Endicrinology 15, 473—480, (1931).

[2]) S. bei E. Schilf. Das autonome Nervensystem. Verlag Thieme, Leipzig, 1926. S. 92 usf.

[3]) I. H. Burn. J. o. Physiol. 75, 144, 160.

Das Lecithin, oder besser, die Gruppe der Lecithine, (denn zweifellos ist das Lecithin, wie man es gewöhnlich bekommt, immer noch ein Gemisch mehrerer Monoaminophosphatide), gehört zu einer Gruppe fettähnlicher Verbindungen, die als Phosphatide zusammengefaßt werden. Die Phosphatide sind charakterisiert durch den Gehalt an Phosphorsäure und stickstoffhaltigen Basen; nach dem Gehalt an diesen Gruppen unterscheidet man z. B. Monoamino-monophosphatide, Monoamino-diphosphatide, Diamino-monophosphatide und andere. Sie machen den wichtigsten chemischen Inhalt des heute viel benutzten Begriffs der Lipoide aus.

Das wichtigste aller Phosphatide ist das Lecithin. Im Lecithin finden wir als Kern eine Glycerinphosphorsäure, die mit Cholin verbunden ist, während sich an die beiden noch freien Alkoholgruppen des Glycerins Fettsäuren binden — das können Palmitin-, Stearin-, Oel — und noch stärker ungesättigte Säuren sein. Die Konstitution des Distearyllecithins, das Levene erhalten hat, und das nur Stearinsäure enthalten soll (1924 von A. Grün aus den Komponenten dargestellt) ist



Das Lecithin ist eine weiche, amorphe Masse, löslich in Alkohol, Aether, Benzol, Chloroform, unlöslich in kaltem Aceton. Es findet sich in fast allen tierischen und pflanzlichen Zellen, besonders reichlich in der Nervensubstanz, im Eidotter und im Sperma. Es kommt in zwei Hauptformen in der Zelle vor:

a) in Form von Körnchen und Tröpfchen,

b) verstreut im Zellprotoplasma, vielleicht in lockerer Verbindung oder auch nur in Mischung von Proteinkörnern.

Für unser Problem war weiterhin der Einfluß des Lecithins auf den Ablauf von durch Erregung autonomer Nerven bedingten Zustandsänderungen der in Frage kommenden Organe deshalb zu untersuchen, weil vom Lecithin bisher nicht bekannt ist, daß es, wie die auf autonom innervierten Organe wirkenden Gifte[1]), besonders starke Erregungen ausübt, wohl aber der Einfluß pharmakologischer Reaktionen zu ändern vermag.

Interessant sind auch noch die Erfahrungen, die mit dem Einfluß von Gehirnlipoiden auf die Erregbarkeit des Großhirns gemacht werden, doch wird es sich hierbei kaum um alleinige Lecithinwirkung handeln[2]). Es handelte sich hier um Folgendes:

Es wurde beim Hund die Epilepsieschwelle bestimmt, d. h. es wurde die Menge Elektrizität festgestellt, die bei Hunden gerade einen epileptischen Anfall erzeugte. Alsdann wurden die Tiere hirngeschädigt, so daß sie jetzt schon bei Elektrizitätsmengen mit epileptischen Anfällen reagierten, die bei völliger Gesundheit unterschwellig waren. Fütterte man die hirngeschädigten Tiere jetzt mit lecithinhaltigem Gehirn, so mußte die Elektrizitätsmenge vergrößert werden, um einen epileptischen Anfall hervorzurufen.

Meine Untersuchungen befaßten sich des Näheren mit der Frage über die Einwirkung von Lecithin auf die durch Sympathicusreizung hervorgerufene Pupillenerweiterung.

Als Versuchsobjekt benutzte ich die Pupillenmuskulatur der Katze. Zu ihrer Innervation ist noch kurz zu sagen:

Der die Pupille umkreisende M. Sphincter wird vom Oculomotorius innerviert, der M. Dilatator vom Sympathicus. Erregung des Oculomotorius verursacht Kontraktion des Sphincter, so daß die Pupille sich verengt; Reizung des Sympathicus erweitert die Pupille, weil die Fasern des Dilatator sich zusammenziehen. Beide Muskeln kontrahieren sich also

---

[1]) K. Dresel, Z. f. Klin. Med. 107, 739, 1928 u. folgende Arbeiten in demselben Band.

[2]) E. Schilf, Dtsche Med. Wo. 1929 Nr. 17.

auf einen Nervenreiz. Der Antagonismus kommt hier nur durch die Stellung der Muskeln zu Stande. Die Pupille erweitert sich nach Lähmung des Oculomotorius durch Uebergewicht des Sympathicus; umgekehrt verengert sie sich nach Durchschneidung des Sympathicus. Bei gleichzeitiger Reizung beider Nerven verengert sich die Pupille, es überwiegt also die Wirkung des Oculomotorius.

Die pupillenerweiternden Fasern des Sympathicus verlaufen in den vorderen Wurzeln des 1.—3. Thorakalnerven, ziehen dann durch das Ganglion stellatum im Halssympathicus präganglionär aufwärts in das oberste Halsganglion, das sie postganglionär verlassen. Sie treten dann ins Mittelohr, und von dort gelangen sie durch die knöcherne Schädelbasis in die Fissura orbitalis superior. In mehreren feinen Fasern gelangen sie dann in den Stamm des Ramus trigemini 1, und gelangen dann als Nervi ciliares longi zum Bulbus. Die Fasern sind nur durch Bindegewebe mit dem Ganglion verbunden. Peripherisch vom Ganglion ciliare gehen die sympathischen Fasern mit einer Gruppe parasympathischer Fasern als Nervi ciliares breves in der Nähe des Opticus durch die Sclera. Zwischen ihr und der Tunica vasculosa gelangen sie zum Dilatator pupillae. „Doch ist über die Art ihrer Endigung beim Menschen nur wenig bekannt, da die menschliche Iris infolge ihrer Dicke und ihres Pigmentreichtums der Untersuchung im ganzen ungeheure Schwierigkeiten in den Weg stellt“[1]).

Die pupillenverengernden Fasern verlaufen im Oculomotorius, den sie als „kurze Wurzeln“ verlassen, um präganglionär in das Ganglion ciliare zu ziehen. Zusammen mit den sympathischen Fasern durchbohren sie, wie schon erwähnt, die Sclera und ziehen auf dem selben Wege zum Sphincter.

Ueber die mehr zentral gelegenen Bahnen der Pupillenverengerer ist man sich noch nicht ganz klar. Man nimmt

[1]) Salzmann, Anatomie u. Histologie des menschlichen Augapfels. Wien. F. Deuticke. S. 144. 1912.

nach den Versuchen von Bach und Mayer[1]) und klinischen Beobachtungen das Vorhandensein eines Sphincterenzentrums am spinalen Ende der Rautengrube an.

Es ist oft erörtert worden, ob von einem Musculus dilatator morphologisch gesprochen werden kann. Aus embryologischen Untersuchungen geht hervor, daß sowohl Sphincter als auch Dilatator epithelialer Herkunft sind. Während der Sphincter pupillae sich aus einer Epithelzelle vollkommen in eine Muskelzelle umgewandelt hat, ist dieser Prozeß beim Dilatator nur teilweise eingetreten, so daß ein aus Muskelzellen aufgebauter Dilatator überhaupt nicht vorhanden ist. Hingegen findet man bei den Vögeln einen Dilatator, der wie der Sphincter quergestreift ist. Interessant ist, daß dieser quergestreifte Dilatatormuskel nach Halssympathicusreizung nicht erregt wird. Die Fasern verlaufen hier im Ophtalmicus.

Methode.

Als Lecithin benutzte ich das im Oel der Sojabohne enthaltene Lecithin, das von der Hansamühle, Hamburg, bereitwillig zur Verfügung gestellt wurde.

1 Gramm der Substanz wurde in 5 ccm Aether aufgenommen und im Laufe von zwei Tagen unter ständigem Schütteln auf 200 ccm Ringer aufgefüllt. Der Aether wurde dann abgedampft. Es blieb eine kolloidale, grobflockige Lösung zurück.

Als Versuchstiere wurden Katzen benutzt, die mit Aether annarkotisiert wurden und das Chloroform intravenös erhielten. Der Halssympathicus wurde fest abgebunden, aber in seiner Verbindung gelassen, und nach jeder Reizung in die Wunde zurückgelegt. Die Reizdauer betrug eine Sekunde, als Reizquelle diente ein du Bois-Reymond'scher Schlittenapparat. Veränderliche Reizgrößen werden durch Verschieben der secundären Spule gegen die primäre erreicht.

[1]) Bach u. Mayer, Graefes Arch. 56, 297, 1903.

Die in den Versuchsergebnissen angegebenen Zahlen sind der Stromstärke nicht proportional. Zunahme der Zahl bedeutet weitere Entfernung der secundären von der primären Spule. Als Erfolgsorgan diente mir die Pupille. Ich suchte den Schwellenwert auf, der gerade dazu genügte, die Pupille zur Erweiterung zu bringen. Nach Feststellung des konstanten Schwellenwertes spritzte ich das Lecithin (1—2 ccm) intravenös und suchte wiederum den Schwellenwert, bzw. seine Veränderung auf. Einige Versuche wurden mit herausgeschnittenen Froschaugen ausgeführt. Ich hielt mich an die methodischen Angaben, die Hadjimichalis[1]) am hiesigen Institut veröffentlicht hat. Sie beruhen auf den alten Erfahrungen von K. Ehrmann[2]). Zur Pupillenerweiterung diente Suprarenin (Suprareninum hydrochloricum syntheticum, Bayer Meister Lucius). Wir wendeten Schwellenreize an. Der eben wirksamen Adrenalinmenge setzten wir die Lecithinmenge zu.

Versuchsergebnis.

1 ccm der Lecithinlösung bewirkte keine Aenderung der Pupillenweite, wenn die Lösung in die der Pupille zugehörigen Arteria carotis gespritzt wurde. Auch auf das enucleierte Froschauge hatte die Lecithinlösung keine Wirkung.

Dagegen änderte sich deutlich der elektrische Schwellenwert, wenn intravenös Lecithin gegeben wurde, und zwar nahm die Erregbarkeit zu.

Beispiel: Katze 2 : 14. X. 1932

12^{45}h : bei 12 maximale Erweiterung
: bei 13 ausgiebige Erweiterung
: bei 13,5 geringe Erweiterung
: bei 14 keine Erweiterung

---

[1]) P. Hadjichimalis, Arch. f. exp. Path u. Pharm. 160, 49, 1931.
[2]) K. Ehrmann, Arch. f. exp. Path. u. Phram. 53, 97, 1905.

12^{50}h : bei 13 ausgiebige Erweiterung
: bei 13,5 geringe Erweiterung
: bei 14 keine Erweiterung
12^{53}h : bei 13 ausgiebige Erweiterung
: bei 14 keine Erweiterung
13^{00}h : **1 ccm Lecithin intravenös.**
13^{01}h : bei 14 ausgiebige Erweiterung
13^{02}h : bei 15 keine Erweiterung
13^{03}h : bei 14,5 keine Erweiterung
: bei 14 ausgiebige Erweiterung
13^{28}h : bei 14 keine Erweiterung
: bei 13,5 keine Erweiterung
: bei 13 keine Erweiterung
13^{35}h : **1 ccm Lecithin intravenös.**
13^{39}h : bei 13 ausgiebige Erweiterung.

Die Versuche am enucleierten Froschauge haben kein eindeutiges Resultat ergeben. Die Empfindlichkeit der Froschpupille für Adrenalin änderte sich nicht, wenn der Adrenalinlösung gleichzeitig Lecithin zugesetzt wurde.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die Versuche haben ergeben, daß Lecithin die durch Sympathicusreizung hervorgerufene Pupillenerweiterung sensibilisiert, es wird also eine geringere elektrische Stromintensität benötigt, um den Schwellenwert der Pupillenerweiterung zu erreichen. Lecithin selbst hatte keinen Effekt auf die Pupille, sowohl bei der Katze, als auch beim Frosch. Am enucleierten Froschauge dagegen ließ sich ein Einfluß von Lecithin auf die Adrenalinempfindlichkeit nicht feststellen. Diese Beobachtungen stehen in Uebereinstimmungen mit denen von Thienes[1]), der ebenfalls am Frosch fand, daß die Adrenalinwirkung am Darm und Uterus durch Zusatz von Lecithin nicht beeinflußt wird. Nach Dresel[2]) soll dagegen

[1]) C. H. Thienes, Arch. int. de pharm. et thérap. 31, 447, 1926.
[2]) K. Dresel u. R. Sternheimer, Z. f. Med. 107, 759, 1928.

beim Läwen-Trendelenburg'schen Präparat die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins durch Lecithin deutlich abgeschwächt werden; und am Straub'schen Herzen würde die durch Adrenalin bedingte systolische Wirkung abgeschwächt werden[1]). Es scheinen also, was die Ergebnisse an Fröschen anbelangt, noch Widersprüche vorzuliegen. Allerdings handelte es sich um Adrenalin-Lecithinversuche.

Versuche an Warmblütern, welche die Frage der Lecithinbeeinflussung der Sympathicusreizung bearbeitet haben, liegen, soweit uns bekannt ist, nicht vor.

Unsere Versuche an Katzen lassen folgende Vermutung zu: Zunächst wissen wir nicht, ob das Lecithin selbst den Nerven oder seine letzten Endigungen sensibilisiert. Hierzu scheint uns Lecithin physiologisch-chemisch ein zu wenig aktiver Körper zu sein.

Wir glauben auch nicht, daß der Dilatatormuskel durch das Lecithin beeinflußt wird. Wir vermuten viel eher, daß die bei der Sympathicuserregung entstehende chemische Substanz — Cannons Sympathin — mit dem Lecithin kolloidchemische Reaktionen eingeht, die eine Aenderung der Erregungsgröße bedingen. Für diese Vermutungen liegen Analogien vor. So hat E. Flatow[2]) am hiesigen Institut gefunden, daß Schilddrüsenextrakte die Blutdruckerhöhung, die durch Splanchnicusreizung zustande kommt, verstärkt. Flatow konnte es wahrscheinlich machen, daß diese Sensibilisierung mit der Adrenalinsekretion, die gleichzeitig durch Splanchnicusreizung bedingt wird, zusammenhängt. Adrenalin wirkt in Gegenwart von Eiweißkörpern — und auf diese kommt es bei dem Schilddrüsenextrakt an — stärker als ohne Eiweißkörper.

---

[1]) K. Dresel u. R. Sternheimer, Z. f. klin. Med. 107, 758, 1928.

[2]) Flatow, E., Naunyn-Schmiedebergs Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 127, H. 3/4 S. 245—252. 1928.

Zusammenfassung.

Lecithin verstärkt bei Katzen die durch Halssympathicusreizung hervorgerufene Pupillenerweiterung. An enucleierten Froschaugen verstärkt Lecithin nicht die Adrenalinmydriasis.

Herrn Professor Schilf danke ich für freundlichen Rat bei der Ausführung der Arbeit.

Lebenslauf.

Als Tochter des Kaufmanns Max Hüttel und seiner Ehefrau Marie geb. Schlüssel wurde ich am 4. November 1904 zu Berlin geboren. Ostern 1911 wurde ich eingeschult und bestand Ostern 1925 an dem Realgymnasium in Jena die Reifeprüfung. Anschließend immatrikulierte ich mich für das Fach der Medizin in Berlin, wo ich alle Studiensemester verbrachte. Im Juli 1927 bestand ich das Physicum mit dem Prädikat „gut", am 9. 10. 1930 das medizinische Staatsexamen ebenfalls mit dem Prädikat „gut". Als Medizinalpraktikantin war ich auf der 1. inneren Abteilung des Krankenhauses Westend und in der Universitätsaugenklinik tätig.

Am 15. April 1932 erhielt ich die Approbation als Aerztin. Am 16. 10. 1930 verheiratete ich mich mit dem Nervenarzt Dr. Gustav Machol.

Werbe-Druck G. m. b. H., Berlin SW 19.